

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **60037949 A**(43) Date of publication of application: **27.02.85**

(51) Int. Cl.

A23L 1/236(21) Application number: **58146048**(22) Date of filing: **10.08.83**(71) Applicant: **AJINOMOTO CO INC**(72) Inventor: **OZAWA TOSHIYUKI
MAEDA HIDEHIKO****(54) DIPEPTIDE SWEETENER-CONTAINING TABLET
OR GRANULE AND ITS PREPARATION**

(57) Abstract:

PURPOSE: To prepare a dipeptide sweetener-containing tablet or granule having improved shelf stability, by using aspartame II type crystal as a raw material obtained by transition of aspartame I type crystal under heating.

CONSTITUTION: α -L-Aspartyl-L-phenylalanine methyl ester I type crystal is dried at 380°C to give α -L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester II type crystal, which is used partially or totally as a sweetener, and

molded or granulated by a conventional procedure. Or α -L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester I type crystal is used partially or totally as a sweetener, molded or granulated by a conventional procedure, and then dried at 380°C .

COPYRIGHT: (C)1985,JPO&Japio

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-37949

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)2月27日

A 23 L 1/236

7236-4B

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 シベプチド甘味料含有錠剤又は顆粒及びその製造法

⑯ 特 願 昭58-146048

⑰ 出 願 昭58(1983)8月10日

⑱ 発 明 者 小 澤 敏 之 神奈川県中郡二宮町二宮1330

⑲ 発 明 者 前 田 秀 彦 川崎市川崎区観音2-20-8

⑳ 出 願 人 味の素株式会社 東京都中央区京橋1丁目5番8号

明 細 書

1 発明の名称 シベプチド甘味料含有錠剤又は顆粒及びその製造法

2 特許請求の範囲

1. 甘味料の全部又は一部として、温度34℃、相対湿度78%における平衡水分量が3%以下で月つCuK α 線を用い、粉末X線回折法で測定した場合に少くとも(θ)20.6°、21.2°、5.0°及び11.1°の回折角度又は(2θ)15.2°、11.1°、19.6°及び4.5°の回折角度に回折X線のピークを示すα-L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルII型結晶を含有して成ることを特徴とするシベプチド甘味料含有錠剤又は顆粒。

2. 甘味料の全部又は一部として、α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルII型結晶を含有して成るシベプチド甘味料含有錠剤又は顆粒の製造において、α-

L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルI型結晶を80℃以上で乾燥して得たα-L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルII型結晶を含有する原料を成型又は造粒するか、又は、α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルI型結晶を含有する原料を成型又は造粒後80℃以上で乾燥することを特徴とするシベプチド甘味料含有錠剤又は顆粒の製造法。

3 発明の詳細な説明

本発明は、保存安定性の優れたシベプチド甘味料含有錠剤又は顆粒に関する。

α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル(以下、アスパルタームと記述する。)は、ショ糖とよく似た甘味質でさわやかな甘味を有する低カロリー甘味料であるが、甘味料(特に卓上甘味料)としての実用化を考える場合に、その溶解性、分散性の低さが問題となる。

また、アスパルテームは砂糖の約200倍の甘味度を有するため、使用時の甘味度調節に困難を伴っている。

これらの問題に対し、溶解度の高い賦形剤と共に顆粒化する、或は、賦形剤と共に崩壊賦形化する、更には、溶解時に発泡する発泡賦形剤化する方法が試みられている。

ところで、このような顆粒化又は賦形剤化においては、併用する賦形剤等によって生ずる別の新たな問題が生じる。即ち、賦形剤としては、一般に糖類、デキストリン等が使用されるため、保存時にアスパルテームとこれら賦形剤との間にアミノカルボニル反応が進行し、初発による外観の劣化並びにアスパルテームの分解による甘味ロス等を生じ易い。また、保存時、含有するわずかな水分或は空気中の湿気等により、顆粒においては、流動性、溶解性が損われ、錠剤においては、水中投入時の崩壊性乃至は分散・溶解性が低減し易い。就中、発泡賦形剤にあっては、保存中に、発泡剤（炭酸塩、重炭酸塩など）と中和剤（酸性物質）との反応が

開始し、保存後の発泡性が減少するため、崩壊性が若しく連化したり、中和反応により生じた成分又は吸着した水分による発酵同士又は発酵と中和との付着が起きる。

本発明者らは、先に、従来のアスパルテームⅠ型結晶、即ち、ⅠA型結晶又はⅠB型結晶を30℃で以上で乾燥することによって相互に転移する近似的な2種の結晶が得られ、この結晶が物性、保存安定性に優れることを見出したが、この結晶、即ち、アスパルテームⅡ型結晶が、上記賦形剤、発泡剤、中和剤等との共存下においても非常に安定であり、更に発泡賦形剤においては、中和反応の進行を従来のⅠ型結晶に比べ、若しく抑制する傾向にあるとの知見を得、本発明を完成したものである。

本発明で使用するアスパルテームⅡ型結晶とは、湿度に応じて相互に転移する2種の結晶、ⅡA型結晶及びⅡB型結晶よりなり、CuK α 線を用いた粉末X線回折法で測定した場合に、ⅡA型結晶は少なくとも20.6°、21.2°、5.0°及び11.1°の回折

角度に回折X線のピークを示し、ⅡB型結晶は少なくとも15.2°、11.1°、19.0°及び4.5°の回折角度に回折X線のピークを示し、いずれの結晶も湿度34℃、相対湿度78%における平衡水分量が3%以下の結晶であり、具体的には、例えば、アスパルテームⅠ型結晶を80℃以上で乾燥することにより得られる。

製造例1～4で得られたアスパルテームⅡ型結晶の物性値を次に示す。

(I) X線回折

CuK α 線を用いた粉末X線回折法で測定した、ⅡA型結晶のX線回折図形を第1図に、ⅡB型結晶のX線回折図形を第2図に、従来のⅠA型結晶のX線回折図形を第3図に、そしてⅠB型結晶のX線回折図形を第4図にそれぞれ示す。

図から明らかな如くⅡA型結晶における20.6°、21.2°、5.0°及び11.1°の回折角度にあらわれるピーク、並びにⅡB型結晶における15.2°、11.1°、19.0°及び4.5°の回折角度にあらわれるピーク

はいずれもⅠA型結晶及びⅠB型結晶にないところから、ⅡA型結晶及びⅡB型結晶はこれらの回折X線によってⅠB型結晶と区別することができ

(II) 融点

ⅡA型結晶	163℃（分解）
ⅡB型結晶	171℃（分解）
ⅠA型結晶	172℃（分解）

(III) 旋光度

ⅡA型結晶	(α) _D ²⁰ = 15.9
ⅡB型結晶	(α) _D ²⁰ = 16.1
ⅠB型結晶	(α) _D ²⁰ = 16.0

(IV) 水分量

ⅡA型結晶は約0.9%～約3%程度であり、ⅡB型結晶は約0.9%以下であって、この範囲内では湿度に応じて連続的に変化する。一方、ⅠA型結晶は約6%以上であり、ⅠB型結晶は約2%～約6%程度であって、この範囲内では湿度に応じて連続的に変化する。尚、通常の品析で得られる湿結晶はⅠA型である。

本発明のシベアチド甘味料含有錠剤又は顆粒は甘味料の全部又は一部として、上記アスパルテームII型結晶を使用する。他の甘味料として、糖類、糖アルコール、ステビオサイド、「アセスルフェームK」、ステビオサイドその他の天然又は人工甘味料をアスパルテームII型結晶と組合せることも可能である。また、アスパルテームI型結晶を併用することもできるが、好ましくは、アスパルテームII型結晶を単独使用する。

錠剤又は顆粒の製造及びその他の原料については、特に限定はないが、具体的には、以下の如き製造、原料配合によればよい。

賦形剤としては、上記アスパルテーム以外のショ糖、ブドウ糖、乳糖、マルチトール、ソルビトール、ジキストリン、サイクロロキストリン等の糖類、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムその他の無機質類等で、これらの中から1種又は2種以上を使用する。

顆粒又はチューブ等の結合剤と用いて造粒・成型する場合の結合剤としては、水、アルコール、

糊類及び無機質類の水溶液等の中から適宜選択使用する。

発酸錠剤における発酸剤及び中和剤としては、炭酸水素ナトリウム等の発酸剤、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、酒石酸その他の中和剤の中から適宜組合せて添加すればよい。

上記成分の他には、錠剤の奇形剤として、ロイシン、イソロイシン、L-バリン、シュガーエスナル、ステアリン酸マグネシウム等や適当な崩壊剤を錠剤の製法等を考慮して配合したり、或は、甘味料以外の呈味、風味成分等を必要に応じて配合する。

顆粒又は錠剤の形状、サイズについても限定はない。尚、本発明でいう錠剤には、チューブ又はこれに類するものも含まれる。

顆粒の製造法は、混合造粒、圧せん造粒、押出し造粒、旋動造粒、転動造粒、解砕造粒その他のいずれの方法によってもよい。

錠剤の製造法も、公知の製法を採用すればよく、上記の錠剤成分を混合し、直接粉末圧縮法、乾式

顆粒圧縮法等により製造することができる。

顆粒又は錠剤の製造に際しては、予めアスパルテームI型結晶を80℃以上で乾燥する等により、アスパルテームII型結晶に転移せしめたものを原料として造粒又は成型してもよいし、或は、アスパルテームI型結晶を造粒又は成型した後、該造粒品、成型品を80℃以上で乾燥し、アスパルテームII型結晶とすることも可能である。尚、造粒、成型工程中で上記80℃以上の加熱乾燥を行うことも勿論可能である。乾燥温度は80℃以上であり、70℃では、II型結晶が得られず、従って、目的とする保存安定化が図れない。一方、アスパルテームの分解の点では150℃以上にすることは好ましくなく、85～120℃程度が特に好適である。乾燥時間は結晶がII型結晶に転移するまでであるが、例えば、80℃の場合には通常6時間程度、90℃の場合には1時間程度でよい。

製造例1

アスパルテーム塩酸塩の結晶37gを水500mlに常温で溶解せしめた後、10%炭酸ナトリウム溶液でpH 5.0に中和し、アスパルテーム結晶を析出せしめた。この結晶を遠心分離機によって分離し更に水洗した後、取得した結晶を2等分して、一方を70℃に調整した減圧乾燥器中で、他方を90℃に調整した減圧乾燥器中で各々一夜乾燥し、11.8gの結晶A(70℃乾燥)と11.2gの結晶B(90℃乾燥)を取得した。これ等の結晶の粉末X線回折を測定した所、結晶AはI型、結晶BはII型の結晶構造を示した。

製造例2

N-カルボベンゾキシ-α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル43gをメタノール-水(1:1)400mlに溶解せしめ、5%p.d.-C触媒0.4gを用いて基止下、55℃で4時間加熱水蒸気化して触媒を遊離した後、反応液を冷蔵庫中に一夜放置してアスパルテーム結

品を析出せしめた。この結晶をメタナににより溶解し85℃に調整した恒温乾燥器中で6時間乾燥して23.4gの結晶を得た。この結晶の粉末X線回折を測定した所、II B型の結晶型を示した。

製造例3

製造例1で取得したアスバルテームのII A型の結晶300gをシャーレに採り、これを80℃に調整した恒温槽中に一夜保存した後結晶の粉末X線回折を測定した。結晶はII B型に転移していた。

製造例4

アスバルテーム500gを水12Lに60℃で溶解し、操作下に於いて5℃まで冷却して結晶を析出せしめた後、結晶を遠心分離機によって分離し、湿結晶677g(水分48.3%)を得た。この湿結晶500gを有効通気乾燥面積0.08㎡の通気乾燥器に入れ、熱風温度90℃、風速1.0m/sの条件下で1時間乾燥を行った。尚、終了時の熱風温度は87℃で略一定温度に達していた。

各試料ともスラッグ打錠、本打錠工程における機械運転はスムーズであり良好な製造性を示した。このようにして得た錠剤を開放状態(秤量瓶に50個ずつ入れ、蓋をしない)で保存した。保存は、44℃、RH78%の条件とした。結果を第2表に示す。

第2表 錠剤の保存試験結果

試料	測定項目	保存期間		
		スタート	第1週	第2週
発明区	外観 ※1	○	○	○
	溶解性(秒) ※2	17	18	18
	変色(b値) ※3	2.08	4.36	5.62
対照区	外観	○	○	△
	溶解性(秒)	18	20	23
	変色(b値)	1.28	5.01	7.21

※1 肉眼観察による錠剤表面の荒れ、ヒビ割れ

○良 △普通 ×不良

※2 60℃の温水500ml中に入れてから完全に溶解するまでの時間

※3 色度計で測定したb値、b値が大きい程、黄色い。

取得した結晶を粉砕し、粉末X線回折を測定した所、II A型結晶を示した。

実施例1

下表に示した組成からなる発泡性錠剤を粉末状圧縮法によって製造した。

第1表 錠剤組成

			(組成比%)	
試料	説明区	対照区		
アスバルテーム II型品	※1	22	-	
I型品	※2	-	22	
β-サイクロデキストリン	※3	33	33	
炭酸水素ナトリウム		24	24	
クエン酸		20	20	
シュガーエステル		1	1	

※1 製造例1により得たII A型品

※2 " II B型品

※3 商品名: RINGDEX-U (三峯オーグヤン製)

即ち、第2表から明らかなように、本発明による錠剤は外観、溶解性の保存による変化は殆どみられず、又、変色も少なかった。これに比較しI A型品を用いた対照区の錠剤は、吸湿により発泡性の反応が進行し、溶解時の崩壊力が低下してしまうため溶解性が悪くなった。更に吸湿による水分の増加が変色を促進するためb値の上昇が激しかった。外観面でもシットリした感じがみられた。

実施例2

下表の組成からなる非発泡性の固形錠剤を粉末状圧縮法によって製造した。

第3表 錠剤組成

			(組成比%)	
試料	説明区	対照区		
アスバルテーム II型品	※1	22	-	
I型品	※2	-	22	
アヒセル	※3	10	10	
β-サイクロデキストリン		62	62	
トリスリン		6	6	

※1 製造例3により得たII A型品

※2 製造例1により得たII B型品

※3 旭化成製 結晶セルロース

各試料ともスラック社製、本特許工程における機械造粒はスムーズであり良好な製造性を示した。このようにして得た錠剤を実施例1の場合と同様の方法で保存試験にかけ、保存性を比較した。結果を第4表に示す。

第4表 直造錠剤の保存試験結果

試 料	測定項目	保 存 期 間		
		スタート	第1週	第2週
発明区	水分 (%) ※1	2.7	6.5	11.7
	硬 度 (kg) ※2	0.9	0.7	0.6
	外 観	○	○	△
対照区	水分 (%)	3.5	15.6	20.5
	硬 度 (kg)	0.8	0.1	0
	外 観	○	△	×

※1 乾燥減量法 105℃、4hrs

※2 本氏式硬度計 (5 kg) による軟硬硬度

即ち、第4表で明らかなように、本発明による錠剤は対照区に比較して水分の増加量が少なく、硬度の低下も小さかった。対照区は、1週間程度の保存でも吸湿が激しく錠剤同士が相互に固結し

た。これらの外観・形状は錠剤の崩壊をともたない。

実施例3

製造例4で得られたアスバルテームII型品を「ローテーションパイター」(フロイント産業株式会社製)を用いて、スクリーン、X型、15 r.p.m.、ロール：S型 3 r.p.m.、圧力：0.66～0.94 t/cm²で圧縮成型し、圧縮フレークを得た。このフレークをスピードミルで解砕し、製粒機(「メッシュレーター」1 Gメッシュ・スクリーン)により製粒して、アスバルテーム顆粒を得た。

対照として、製造例1で得たアスバルテームI型品を同様の方法で顆粒とした。得られた顆粒を実施例1、2の場合と同様にして保存試験にかけその保存性を比較した。結果を第5表に示す。

第5表 アスバルテーム顆粒の保存試験結果

試 料	水分 (%) の経時変化		
	スタート	5時間	24時間
発明区 (II型品顆粒)	0.7	2.7	2.8
対照区 (I型品顆粒)	4.0	7.9	10.0

即ち、アスバルテームII型品を用いた発明区の顆粒は保存による水分の増加が少なく2.8%程度ではほぼ平衡に達した。一方、I型品を用いた対照区の顆粒は保存による水分の増加が大きく、24時間経てもまだ平衡には達しておらず、更に吸水すると観察された。

実施例4

下記に示した配合に従い、流動造粒法によりアスバルテーム含有顆粒を製造した。

第6表 顆粒の配合

	(単位：重量部)	
	発 明 区	対 照 区
アスバルテーム II型品	5	-
〃 I型品	-	5
アンコール 7日 ※	95	95
水	12	12

※ 日新化学株式会社製 デキストリン

得られた顆粒の顆粒強度(粉化率)を測定した結果、第7表の通りであった。即ち、II型品を原料とした発明区の顆粒は対照区に比較して顆粒強度が高く(粉化率が小さい)、流動性における製品安定性の良いものであると評価された。

第7表 顆粒の強度率

発明区	対照区
2.2%	6.5%

※ 顆粒強度

80メッシュ、0nの顆粒を規定の円筒容器に80%容量充填し、振巾4cmで1時間振盪する。振盪後、篩分機により80メッシュ、0nとpassに篩分し(10分間)、下記式により粉化率を求める。

$$\text{粉化率(\%)} = \frac{80\text{メッシュパス品}}{\text{全量}} \times 100$$

このようにして求めた粉化率を顆粒強度のメルクマールとする。即ち、粉化率の小さいほど顆粒強度は強い。

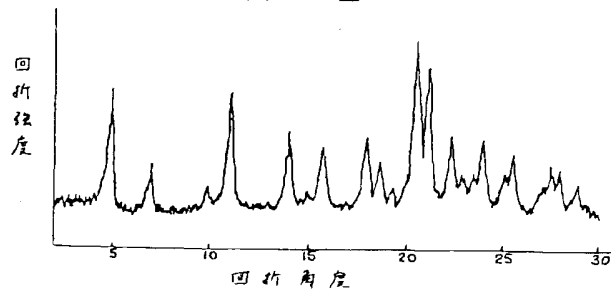
4 図面の簡単な説明

第1～4図は粉末X線回折法で測定したX線の回折図形であり、第1図はIIA型結晶、第2図はIIB型結晶、第3図はIAX型結晶、そして第4図はIAX型結晶のものである。

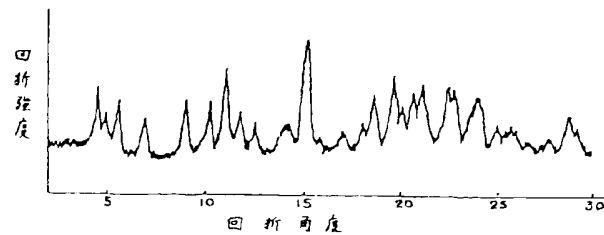
第5図は各結晶の吸水性を測定した結果を示すものである。

特許出願人 味の素株式会社

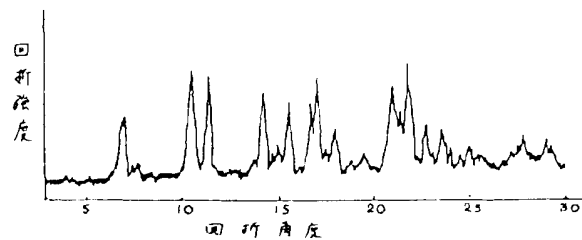
第1図



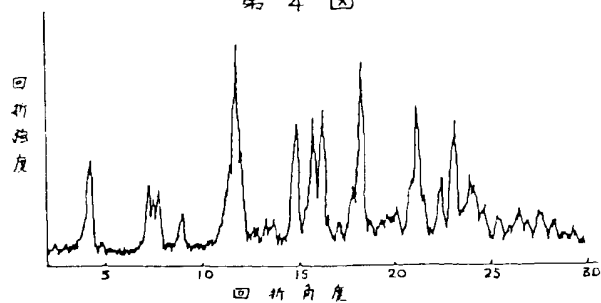
第2図



第 3 図



第 4 図



第 5 図

